

14. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

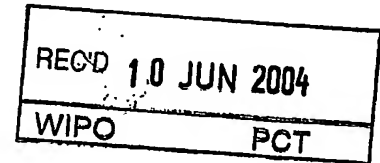
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   4 月 1 5 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 1 0 9 7 9 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 1 0 9 7 9 3 ]

出   願   人            山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

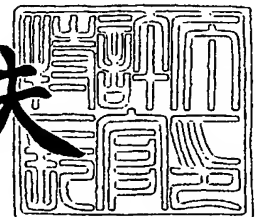


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   5 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003258

【提出日】 平成15年 4月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D235/02

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 木野山 功

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県高萩市大字赤浜字松久保 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 坂元 健一郎

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県高萩市大字赤浜字松久保 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 奥井 博貴

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 濱田 憲孝

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 松久 彰

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5111

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 図面 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 臭化物及びその結晶

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム。

【請求項 2】 臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの結晶。

【請求項 3】 粉末X線回折で $2\theta(^{\circ}) = 8.5, 14.8, 19.7, 25.7$ 及び $30.2$ のピークを有する請求項 2 記載の結晶 ( $\alpha$  型結晶)。

【請求項 4】 粉末X線回折で $2\theta(^{\circ}) = 9.2, 12.6, 14.6, 18.0, 21.1, 24.9, 26.4$ 及び $27.1$ のピークを有する請求項 2 記載の結晶 ( $\beta$  型結晶)。

【請求項 5】 DSC分析で $207\sim 213^{\circ}\text{C}$ に熱吸収ピークを有する請求項 2 記載の結晶 ( $\alpha$  型結晶)。

【請求項 6】 DSC分析で $201\sim 207^{\circ}\text{C}$ に熱吸収ピークを有する請求項 2 記載の結晶 ( $\beta$  型結晶)。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品の製造原体として有用な新規化合物である、臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、殊にその結晶に関する。

【0002】

【従来の技術】

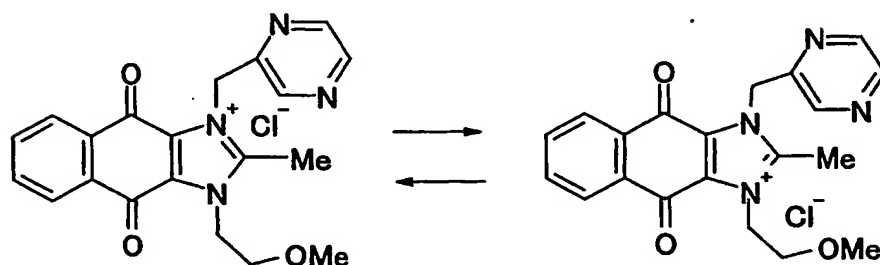
良好な抗腫瘍活性を有するとともに低毒性であり、安全域の広い抗癌剤となりうることを期待される縮合イミダゾリウム誘導体がW001/60803号公報に開示されている。中でも、実施例154に開示される、塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムは、良好なin vivo癌増殖阻害活性を有し、しかも低毒性

であること（該公報 22 頁参照）から、抗癌剤として期待される化合物である。

### 【0003】

上記公報に記載された、塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム（以下塩化物と略記する）は、イミダゾール環の1位及び3位がそれぞれ置換低級アルキルによって置換され、イミダゾリウムカチオンを形成し、当該カチオンが塩素アニオンとイオン対を形成している化合物である。該化合物はカチオンの非局在化により下式で示される互変異性体を有することが記載される。

### 【化1】



### 【発明が解決しようとする課題】

上記塩化物は、結晶性無水物として得られたが、吸湿性を有し、湿度条件によっては 1 水和物と無水物の結晶転移が容易に生じる、高湿度条件下では潮解する、更に長期保存時の分解物の増加等、湿度に対して不安定であることから、これを製造原体として医薬品を工業的に製造することは困難性が高いものであった。

本発明者等は、医薬品の製造原体として好適な性状を有する 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムを提供することを目的として鋭意研究を行った。

### 【0004】

### 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、臭素アニオンをカウンターアニオンとする新規な臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム（以下臭化物と略記する）が、意外にも医薬品の製造原体として好適な性状を有することを知見し、本発明を完成

した。殊に本発明の臭化物が結晶多形を有し、しかもそのいずれもが、吸湿性を有さず良好な保存安定性を有することは全く予想外であった。

即ち、本発明は、医薬品の製造原体として好適な性状を有する臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、殊にその結晶に関する。本発明の臭化物には以下の2種の結晶形が存在し、本発明はこれらの結晶を包含する。

$\alpha$  型結晶：粉末X線回折で  $2\theta(^{\circ}) = 8.5, 14.8, 19.7, 25.7, 30.2$  のピークを有する結晶。好ましくは、DSC分析で約  $210^{\circ}\text{C}$ 、即ち  $207\sim 213^{\circ}\text{C}$  に熱吸収ピークを有する結晶。

$\beta$  型結晶：粉末X線回折で  $2\theta(^{\circ}) = 9.2, 12.6, 14.6, 18.0, 21.1, 24.9, 26.4, 27.1$  のピークを有する結晶。好ましくは、DSC分析で約  $204^{\circ}\text{C}$ 、即ち  $201\sim 207^{\circ}\text{C}$  に熱吸収ピークを有する結晶。

#### 【0005】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の臭化物としては、医薬の製造原体として使用可能な程度に安定な物質であればよく、後記するように吸湿性がなく安定な  $\alpha$  型又は  $\beta$  型の結晶が好ましい。特に好ましくは  $\beta$  型結晶である。

本発明の臭化物は吸湿性がなく、長期保存において化学的に安定である。 $\alpha$  型結晶は、極めて高い湿度条件下においてのみ  $\beta$  型結晶への転移が見られるが、 $\beta$  型結晶は結晶転移も見られず、物理的にも安定な結晶である。 $\alpha$  型及び  $\beta$  型いずれの結晶も  $40^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度75%下で3ヶ月間安定であり、医薬の製造原体として、特に固形製剤の原体として好適であることが確認された。

なお、各結晶はそれぞれ粉末X線回折スペクトル [ $2\theta(^{\circ})$ ] で特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

#### 【0006】

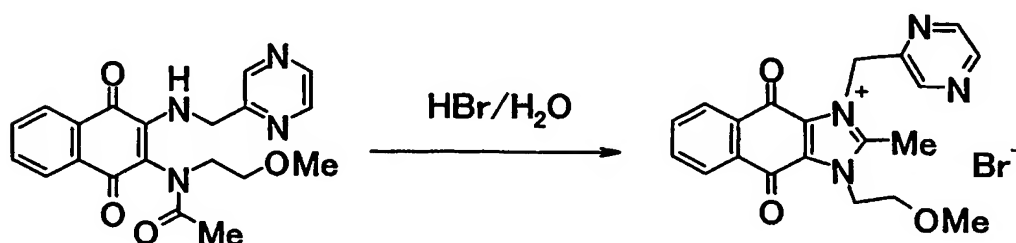
本発明者等の研究によれば、塩化物においても結晶多形の探索を鋭意行ったが、医薬品原体として使用可能な性状を有する結晶は全く見出すことが出来なかった。これに対して、本発明の新規な臭化物は、その見出された結晶多形のいずれもが、予想外に医薬品の製造原体として好適な性状を有しており、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの医薬品として開発を初めて可能にしたものである。

### 【0007】

#### (製造法)

本発明の臭化物は、下式に示される反応により製造することができる。

#### 【化2】



反応は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)記載の方法を適用して行うことができ、適当な不活性溶媒（例えばアルコール系溶媒）中、反応対当量又は過剰量の臭化水素酸を用い、常温乃至加熱還流下にて行うのが有利である。

本発明の臭化物の結晶は、後記の通り、晶出溶媒を選択することにより再現性良く作り分けることができ、工業的生産における製造に有利である。

$\alpha$ 型結晶は、エタノール、エタノール／水、1-プロパノール／水、2-プロパノール／水、又はアセトン／水中で再結晶すると再現性よく得られる。また、 $\beta$ 型結晶を前記溶媒中で攪拌すると、 $\alpha$ 型結晶に転移させることができる。

一方、 $\beta$ 型結晶は、メタノール、水、アセトニトリル／水、メタノール／アセトニトリル中で再結晶すると再現性よく得られる。また、 $\alpha$ 型結晶を前記溶媒中で攪拌すると、 $\beta$ 型結晶に転移させることができる。

### 【0008】

本発明の臭化物は、医薬品の製造原体として、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等と組み合わせて、医薬品の製造に使用することができる。医薬品の製造は、当分野にて通常使用されている方法によって行うことができる。

本発明化合物を含有する医薬製剤としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与製剤、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等の非経口投与製剤のいずれの形態であってもよい。特に、臭化物の結晶を製造原体とする経口投与用の錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等、及び非経口投与用の吸入剤、経鼻剤等は安定な固形製剤として有利である。

経口投与のための固形製剤においては、本発明化合物が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

#### 【0009】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバク



テリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

### 【0010】

#### 【実施例】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

粉末X線回折の測定には、MAC Science MXP18TAHF22を用い、管球：Cu、管電流：40 mA、管電圧：40 kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：3°/min、波長：1.54056 Å、測定回折角範囲(2θ)：5~40°の条件で測定した。

熱分析(DSC及びTGA)はそれぞれ次の条件で測定した。

DSC：TA Instruments社製 DSC 2910 Differential Scanning Calorimeter、室温~300℃ (10℃/min)、N<sub>2</sub> (50 ml/min)、アルミニウム製サンプルパン。

TGA：TA Instruments社製 TGA 2950 Thermogravimetric Analyzer、室温~300℃ (10℃/min)、N<sub>2</sub> (50 ml/min)、白金製サンプルパン。

### 【0011】

#### 実施例 1

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(2.0g)のエタノール(10ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(1ml)を加えて、50℃で38時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却すると結晶が析出した。それを5時間攪拌した後、結晶を濾取しエタノールにて洗浄、乾燥して、橙色結晶の臭化物(α型結晶)(2.01g)を得た。

### 【0012】

#### 実施例 2

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(170g)のエタノール(680ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(85ml)を加えて、60℃で13時間加熱攪拌した。反応終了時、少量の不溶物が生成した。エタノール(170ml)を加えて加熱溶解させた後、放冷

すると結晶が析出した。それを室温にて24時間攪拌した後、濾取し、エタノールで洗浄して粗結晶185g（湿重量）を得た。その粗結晶をエタノール(850ml)および水(85ml)の混合溶媒にて再結晶して、臭化物（ $\alpha$ 型結晶）（104.80g）を得た。

その再結晶母液を濃縮して得られた残渣(53.6g)に、水(250ml)を加えて室温にて溶解させた。生じた不溶物を濾去し、その濾液を減圧濃縮して黄色結晶性残渣(53.5g)を得た。その残渣にエタノール(250ml)を加えて、50℃にて1時間懸濁攪拌した後、室温にて21時間攪拌した。結晶を濾取後、エタノールにて洗浄、乾燥して、臭化物（ $\beta$ 型結晶）（47.34g）を得た。

### 実施例 3

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(5g)のメタノール(25ml)懸濁液に、47%臭化水素酸(2.5ml)を加えて、5時間加熱還流した。反応終了後、メタノール(15ml)を常圧留去した。残渣を放冷すると結晶が析出した。それを室温にて15時間攪拌した後、酢酸エチル(40ml)を加え、さらに室温にて7時間攪拌した。結晶を濾取し、洗浄、乾燥して、黄色結晶の臭化物（ $\beta$ 型結晶）(4.61g)を得た。

### 【0013】

### 実施例 4

(1)  $\alpha$ 型結晶(5g)にメタノール(15ml)を加え、室温にて攪拌した。攪拌するにつれて、結晶の色が橙色から黄色に変化し、 $\alpha$ 型から $\beta$ 型へ転移した。27時間後、結晶を濾取し50℃で乾燥して、 $\beta$ 型結晶(2.88g)を得た。

(2)  $\alpha$ 型結晶(2g)と水(2ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$ 型結晶(1.48g)を得た。

(3)  $\alpha$ 型結晶(0.5g)とアセトニトリル(2.5ml)および水(0.125ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$ 型結晶(0.28g)を得た。

(4)  $\alpha$ 型結晶(2g)とアセトニトリル(10ml)およびメタノール(2ml)を用い、(1)と同様な操作を行い、 $\beta$ 型結晶(0.77g)を得た。

(5)  $\alpha$ 型結晶(5g)をメタノール(10ml)中で加熱溶解し、室温にて0.5時間攪拌して、 $\beta$ 型結晶の黄色スラリーを得た。そこにさらに酢酸エチル(40ml)を加え、

16時間攪拌後、結晶を濾取し乾燥して、 $\beta$ 型結晶(4.54g)を得た。

#### 【0014】

##### 実施例 5

(1)  $\beta$ 型結晶(5g)をエタノール(45ml)にて加熱溶解し、放冷後、室温で5時間攪拌した。結晶を濾取し、50~60℃で減圧乾燥して $\alpha$ 型結晶(4.47g)を得た。

(2)  $\alpha$ 型結晶(2g)とアセトン(10ml)および水(2.5ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.95g)を得た。

(3)  $\alpha$ 型結晶(1.1g)と2-プロパノール(5ml)および水(1ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.85g)を得た。

(4)  $\alpha$ 型結晶(1g)と1-プロパノール(5ml)および水(0.5ml)を用いて、(1)と同様の操作を行い、 $\alpha$ 型結晶(0.71g)を得た。

#### 【0015】

##### 参考例 (比較化合物である塩化物の製造例)

N-{1,4-ジオキソ-3-[(ピラジン-2-イルメチル)アミノ]-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(2.51g)のエタノール(30mL)懸濁液に、濃塩酸(7.5mL)を加えて、室温下18時間攪拌した。反応液にエタノール(10mL)、濃塩酸(2.5mL)を追加し、室温下5時間、さらに50~55℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残留物を多量のエタノールに溶解し、不溶物を濾去した。母液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール(15mL)に加熱溶解後、酢酸エチル(30mL)を加え、室温下攪拌し、析出した結晶を濾取した。母液を減圧下濃縮後、残留物(1.67g)をODSカラムクロマトグラフィー (YMC GEL ODS-A 120-S150) にて精製した。水-メタノール (50:1) 溶出部を減圧下濃縮し、エタノール(5mL)に加熱溶解後、酢酸エチル(25mL)を加え、室温下攪拌し、析出した結晶を濾取し、洗浄、乾燥して、黄色結晶の塩化物(696mg)を得た。これは、W001/60803号公報の実施例154に記載された塩化物と同様の物理化学的性状を有していた。

#### 【0016】

##### 【発明の効果】

本発明の臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムは、吸湿

性が無く保存時の安定性に優れ、医薬品の製造原体として有用である。殊に、結晶多形であるその $\alpha$ 型及び $\beta$ 型結晶は保存安定性に優れる。中でも $\beta$ 型結晶はより安定な結晶であり医薬品の製造原体として極めて有用である。

### 【0 0 1 7】

本発明の臭化物の効果を以下に示す。

#### 試験例 1 (吸湿性の評価)

##### (試験方法)

実施例 2 で得られた臭化物の $\alpha$ 型結晶並びに $\beta$ 型結晶を約0.5 g ずつ質量既知の秤量瓶に秤取し、正確に質量を求めた後、25℃で以下の条件に保存し、質量変化を測定した。

保存条件：約0 %R.H. (Silicagel)、33 %R.H. ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 飽和水溶液)、51 %R.H. ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 飽和水溶液)、75 %R.H. ( $\text{NaCl}$ 飽和水溶液)、又は93 %R.H. ( $\text{KNO}_3$ 飽和水溶液)に調湿したデシケータ。

i)吸湿量(脱水量)：保存から7日後に取り出し、重量変化を精密に量り記録し、吸湿量を求めた。

ii)外観確認：粉末の外観を目視並びにルーペにより確認した。

iii)粉末X線回折測定：未保存並びに保存期間終了後の試料を、粉末X線回折装置により粉末X線回折パターンを記録した。

iv)HPLC純度：未保存並びに保存期間終了後の試料について、HPLCを用いて分解物の検索を行い、純度を測定した。

(HPLC条件) 移動相：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル=9:2、  
カラム：TSKgel ODS 80TsQA、4.6x150 mm, 粒子径 $5\mu\text{m}$  (東ソー製)、流速：1 mL/min、検出：UV 260 nm

### 【0 0 1 8】

##### (結果)

i)吸湿量(脱水量)：重量変化を表1に示す。

$\alpha$ 型結晶は、93 %R.H. 保存下において、約1%の重量の減少が観察された。

$\beta$ 型結晶は、全ての調湿条件で、有意な重量変化は認められなかった。

ii)外観確認：

$\alpha$  型結晶は、93%R.H. 保存下で、帯赤黄色から黄色への変化が認められた。その他の条件では、変化は見られなかった。

$\beta$  型結晶は、全ての条件で、変化は見られなかった。

iii) 粉末 X 線回折測定:

$\alpha$  型結晶の 93%R.H. 保存下の粉末 X 線回折パターンは、 $\beta$  型結晶と同様のパターンを示し、 $\beta$  型結晶へ転移したことを示す。その他の条件では、変化は見られなかった。

$\beta$  型結晶は、保存により粉末 X 線回折パターンは変化しなかった

iv) HPLC 純度: 保存前及び 7 日間保存後の HPLC 純度を表 1 に示す。

$\alpha$  型結晶並びに  $\beta$  型結晶のいずれにおいても、純度の低下はなく、保存による分解は認められなかった。

【0019】

【表 1】

条件	$\alpha$ 型結晶		$\beta$ 型結晶	
	重量変化 (%)	HPLC 純度 (%)	重量変化 (%)	HPLC 純度 (%)
保存前	-	99.93	-	99.72
ca. 0% R.H.	-0.10 %	99.72	0.01 %	99.73
33% R.H.	-0.02 %	99.89	0.02 %	99.73
51% R.H.	-0.04 %	99.89	0.04 %	99.72
75% R.H.	0.13 %	99.88	0.06 %	99.71
93% R.H.	-0.94 %	99.89	0.08 %	99.71

【0020】

以上の試験結果より、 $\alpha$  型結晶は、吸湿性はなく、保存による分解も認められなかった。93%R.H. 条件の極めて高い湿度環境において、 $\beta$  型結晶に転移するが、純度の低下がなかったことから、この結晶転移は分解を伴うものではないことが確認された。

$\beta$  型結晶も、吸湿性はなく、保存による分解も認められなかった。また、結晶転移も見られなかった。従って、 $\beta$  型結晶は、いずれの湿度条件下においても物理的・化学的に安定であることが確認された。

【0021】

臭化物 ( $\beta$  型結晶) 及び比較化合物として参考例で得られた塩化物について、

水分平衡測定装置SGA-X100(VTI)を用いて、温度：25℃、測定範囲：相対湿度5～95%、測定間隔：5%の条件で吸脱水挙動を測定した。

臭化物（ $\beta$ 型結晶）では5～95%の湿度範囲で吸湿性は見られなかった（図5参照）。

一方、比較化合物である塩化物は65%.R.H.～80%.R.H.で吸湿して1水和物（4.3%の重量増加）を形成した後、85%.R.H.以上で潮解した。乾燥時、この水和状態は25%.R.H.まで安定に存在し、それ以下では無水物に戻った（図6参照）。また僅かの加熱（約25℃以上）によっても無水物に戻った。この吸湿と乾燥を経ることにより結晶性は低下し、より低湿度から吸湿するように変化することが確認された。日常的な湿度範囲において起こりうるこれらの性質により、当該塩化物の保存には厳しい湿度管理が必要と予想された。

#### 【0022】

##### 試験例2（安定性試験）

シャーレに、試料 1gを精密に量り取り、これらを40℃・75%R.H.の恒温恒湿槽に3ヶ月間遮光保存した。各試料の保存前と保存後の純度をHPLCを用いて測定し、粉末X線回折により結晶形の変化を測定した。また、塩化物結晶の保存時に観察される不純物 a（イミダゾリウム環が開環した化合物）の量を測定した。

（結果）

結果を下表に示す。

【表 2】

			HPLC 純度 (%)	粉末 X 線回折 パターン	不純物 a (%)
臭化物*1	α 型結晶	保存前	99.91	α 型	ND
		保存後	99.92	β 型	ND
	β 型結晶	保存前	99.71	β 型	ND
		保存後	99.71	β 型	ND
比較例 塩化物結晶*2	保存前	-	-	0.64	
	保存後	-	-	2.07	

ND : Not detected



\*1 HPLC条件 移動相: (A液) 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 / アセトニトリル = 9 : 2、(B液) アセトニトリル、グラジエント%B : 0% (0-50min) / linear 60% (50-70min) / 60% (70-80min) / 0% (80-100min)、カラム: TSKgel ODS 80TsQA、4.6x150 mm、粒子径5 $\mu$ m (東ソー製)、流速: 1 mL/min、検出: UV 260 nm

\*2 HPLC条件 移動相: (A液) 0.01M 酢酸アンモニウム水溶液 (pH5.0) +1% アセトニトリル (B液) アセトニトリル、グラジエント%B : 17% (0-4min) / linear gradient 20% (4-10min)、カラム: Develosil ODS-HG 2.0x50mm、粒子径3 $\mu$ m (野村化学製)、流速: 0.6 mL/min、検出: UV 254 nm

臭化物の $\alpha$ 型結晶では $\beta$ 型結晶への転移が認められたが、保存による分解は認められなかった。臭化物の $\beta$ 型結晶は、保存前後で何等変化はなく、物理的・化学的に非常に安定であった。

これに対して、既知の塩化物は、保存によりイミダゾリウム環が開環した不純物の量が増加することから、保存時の安定性が低いものであった。

【0023】

【図面の簡単な説明】

【図 1】

臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\alpha$ 型結晶の粉末X線回折図。

【図 2】

臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\alpha$ 型結晶の熱分析図。

【図 3】

臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の粉末X線回折図。

【図 4】

臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の熱分析図。

【図 5】

臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの $\beta$ 型結晶の吸脱水等温曲線。

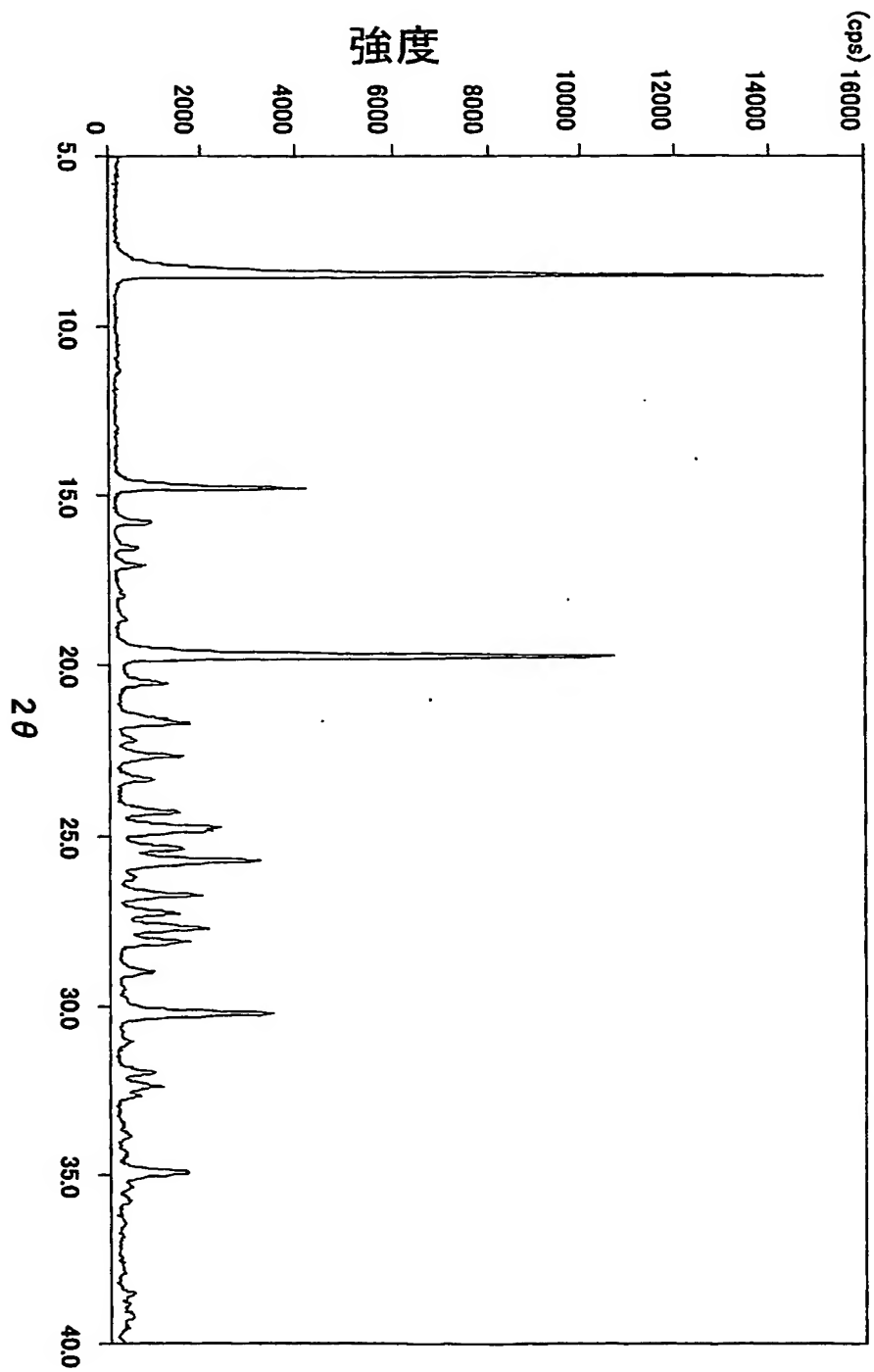
【図 6】

塩化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウムの吸脱水等温曲線。

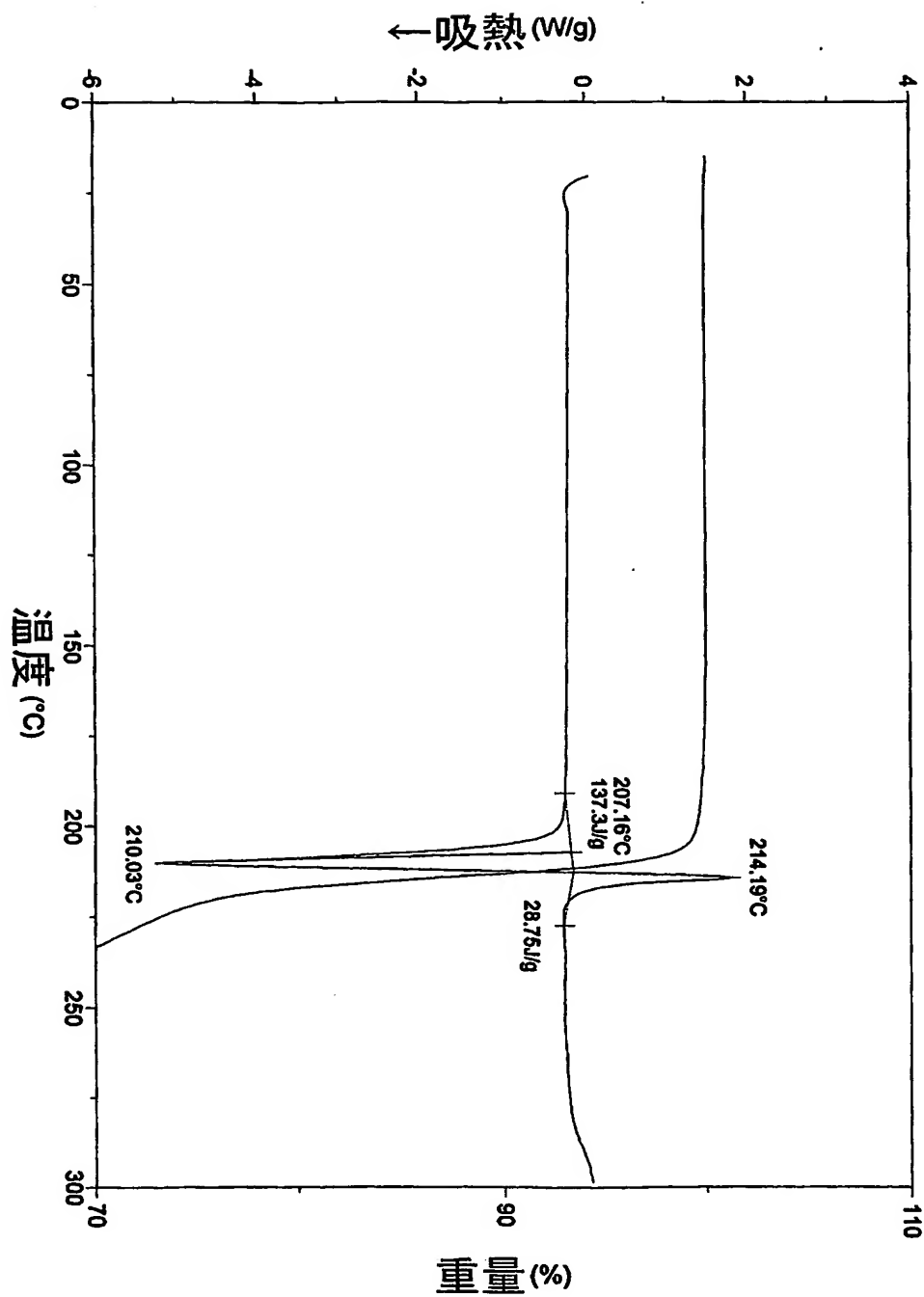


【書類名】 図面

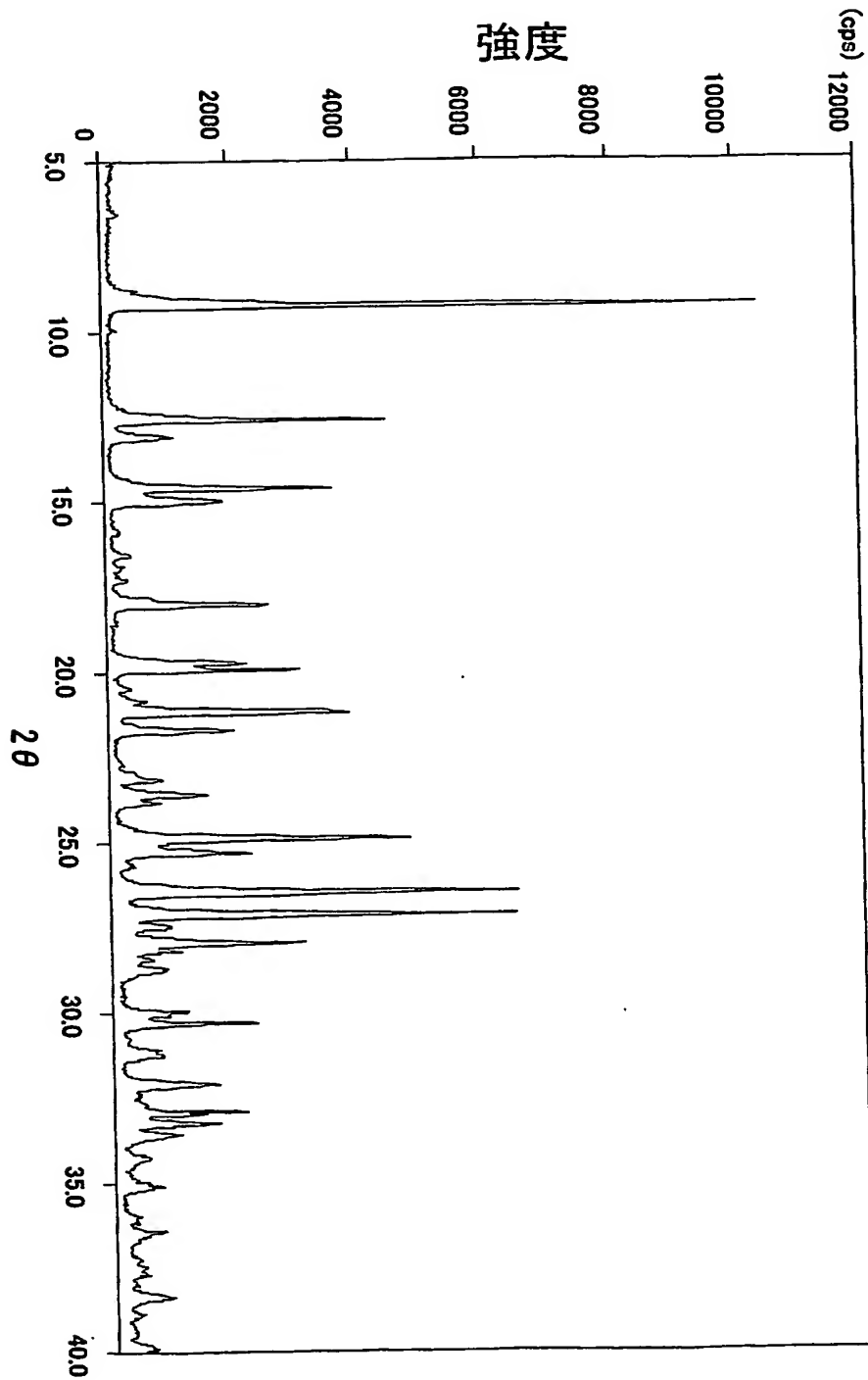
【図 1】



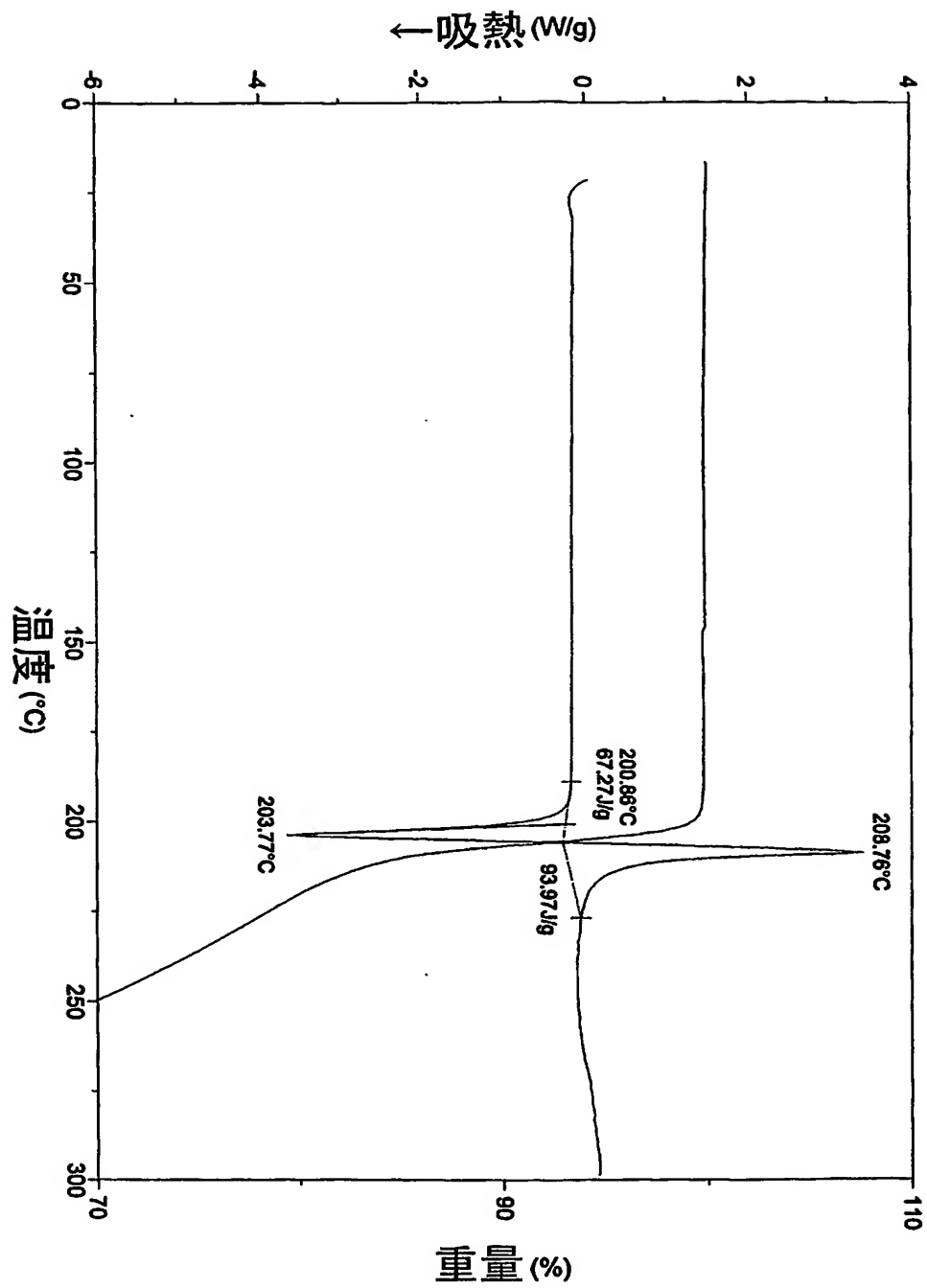
【図 2】



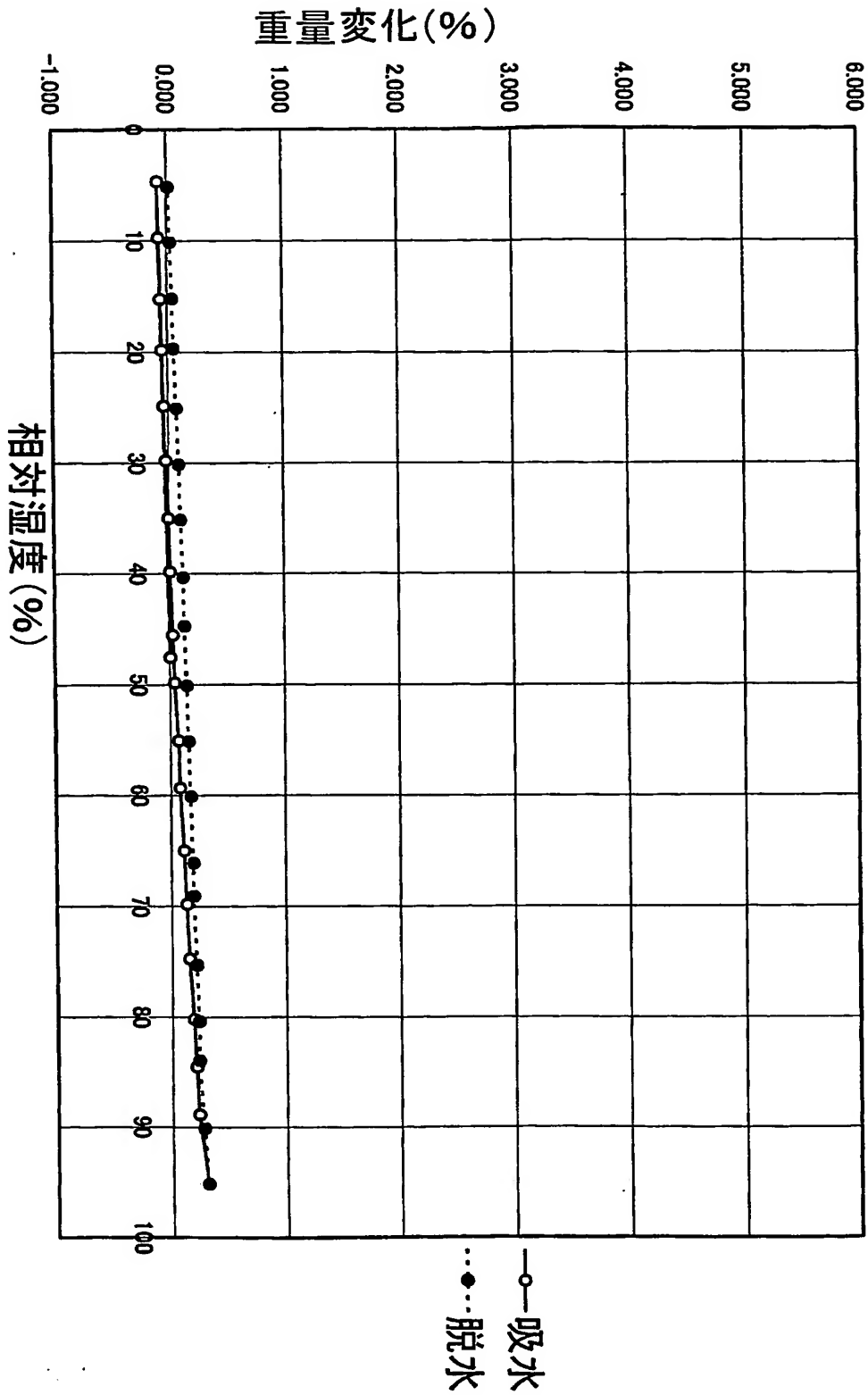
【図3】



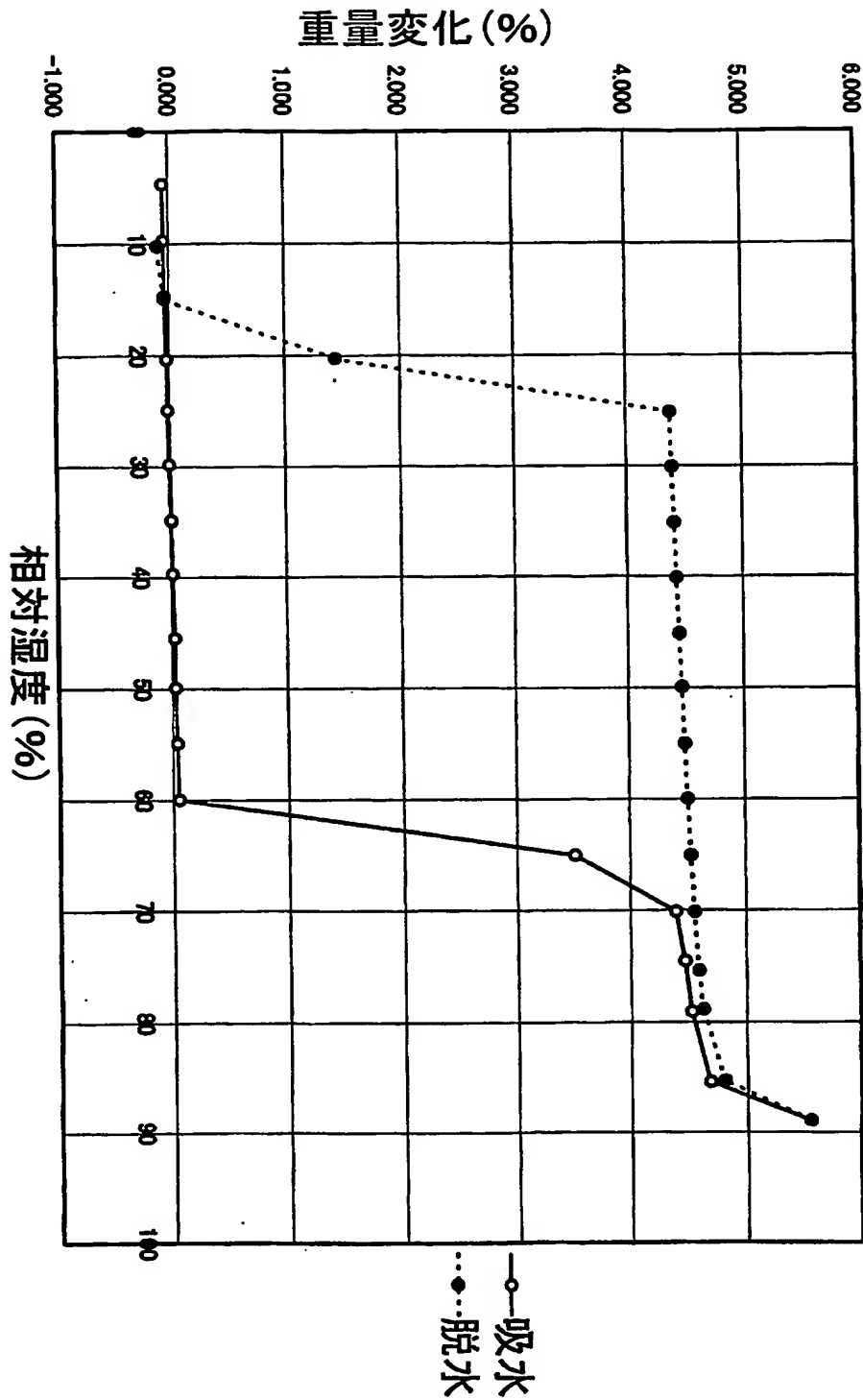
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品の製造原体として有用な化合物、殊に結晶を提供すること

。

【解決手段】 本発明の臭化 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(ピラジン-2-イルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、及びその結晶、特に  $\alpha$  型及び  $\beta$  型結晶は吸湿性が無く安定性に優れており、医薬品の製造原体として有用である。中でも  $\beta$  型結晶はより安定であり医薬品の製造原体として極めて有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 0 9 7 9 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名 山之内製薬株式会社